UNIVERSITÉ DE PARIS — FACULTÉ DE MÉDECINE

ANNÉE 1962 N° 730

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Jean-Michel LELOUET

Né le 5 Avril 1935, à ELLIANT (Finistère)

Présentée et soutenue publiquement le

ETUDE CONCERNANT L'ADHESIVITÉ DES PLAQUETTES SANGUINES HUMAINES ROLE DU NIALAMIDE

Président : Monsieur G. MARCHAL (Professeur)

D. P. TAIB
8, Rue Casimir-Delavigne
PARIS-VI°
1962

UNIVERSITE DE PARIS-FACULTE DE MEDECINE

-:-:-

Année 1962 N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Jean-Michel L E L O U E T

Né le 5 Avril 1935 à ELLIANT (Finistère)

-:-

Présentée et soutenue publiquement
le

-:-

ETUDE CONCERNANT L'ADHESIVITE DES PLAQUETTES SANGUINES HUMAINES

ROLE DU NIALAMIDE

-:-

Président : Monsieur G. MARCHAL (Professeur)

-:-

D.P. TAIB
8, rue Casimir Delavigne
PARIS
1962

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAJOUANINE (T), AUBIN (A), BENARD (H), BULLIARD (H), CADENAT (F) CHABROL (E), CHAMPY (C), DEBRE (R), FEY (B), GASTINEL (P), HALPHEN (E), HAZARD (R), HEUYER (G), LANTUEJOUL (P), LAROCHE (G), LEVY-SOLAL (E), LIAN (C), MATHIEU (P), MOCQUOT (P), MONDOR (H), MONOD (R), MOREAU (R), MOULONGUET (P), OLIVIER (E), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D), QUENU (J), RICHET (C), SENEQUE (J), STROHL (A), TANON (L).

DOYEN ..... Léon BINET
Membre de l'Institut

1er ASSESSEUR ..... Jean VERNE
2e ASSESSEUR ..... Gaston CORDIER

I - PROFESSEURS

I°- CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A)
Anatomie pathologique	DELARUE (J)
Anesthésiologie	BAUMANN (J)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F) SCHAPIRA (G)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P)
Biologie médicale	FAUVERT (R)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J)
Embryologie	GIROUD (A)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	N...
Histologie	VERNE (J)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P)
Médecine du Travail	DESOILLE (H)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R)
Parasitologie	GALLIARD (H)
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J)
Pathologie exotique	LAVIER (G)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.P)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G)
Pharmacologie	CHEYMOL (J)
Physiologie	BINET (L) BARGETON (D)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F)

	MM.
Physique médicale	DOGNON (A) DJOURNO (A)
Radiologie médicale	DESGREZ (H)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	CONTE (M)

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	DESGREZ (P) POLONOVSKI (J)
Biologie médicale	BOURLIERE (F)
Embryologie	TUCHMANN (H)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M)
Parasitologie	BRUMPT (L.C)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G)
Pharmacologie	LEVY (Mlle J)
Physiologie	PARROT (J)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L)

2°- CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

		MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H)
Clinique cardiologique (Broussais)		MOUQUIN (M)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.L.)
	Cochin	LEGER (L)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J)
	Pitié	CORDIER (G)
	Saint-Antoine	GOSSET (J)
	Salpêtrière	SICARD (A)
	Tenon	OLIVIER (Cl)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades)		FEVRE (M)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)		MERLE d'AUBIGNE (R)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		GAUDART d'ALLAINES (F.de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)		MATHEY (J)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M)
Clinique gynécologique (Broca)		FUNCK-BRENTANO (P)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)		CATHALA (J)

		MM.
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P)
Clinique des maladies mentales et de l'encephale (Sainte-Anne)		DELAY (J)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		MARCHAL (G)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P)
Cliniques médicales	Boucicaut	LENEGRE (J)
	Broussais	SOULIE (P)
	Cochin	JUSTIN-BESANCON (L)
	Cochin	BROUET (G)
	Hôtel-Dieu	BARIETY (M)
	Lariboisière	SEZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)		DEBRAY (C)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)		GENNES (L.de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)		DEROT (M)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)		DAVID (M)
Clinique neurologique (Salpêtrière)		GARCIN (R)
Cliniques obstétricales	Baudelocque	LACOMME (M)
	Foch (Suresnes)	MERGER (R)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)		VARANGOT (J)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)		RENARD (G)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)		AUBRY (M)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)		LELONG (M)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)		MARIE (J)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)		BERNARD (E)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)		MICHAUX (L)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)		COSTE (F)
Clinique stomatologique (Pitié)		DECHAUME (M)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)		ROUX (M)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)		LEMAIRE (A)
Clinique toxicologique		GAULTIER (M)
Clinique traumatologique		PADOVANI (P)
Séméiologie médicale		DOMART (A)
Séméiologie et clinique chirurgicales		POILLEUX (F)
Clinique urologique (Necker)		COUVELAIRE (R)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)		TURPIN (R)

b) Professeurs à titre personnel :

	MM.
Médecine	BOUR (H) LHERMITTE (F) PEQUIGNOT (H)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

	MM.
Anatomie	CABROL (C) GOUINAUD (C) GILLOT (C) OLIVIER (G)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P) pr.s.ch. ABELANET (R) BUSSER (F) CHOMETTE (G) GOUYGOU (Ch).m.conf. NEZELOFF (Ch) ORCEL (L) PAILLAS (J)
Anesthesiologie	KERN (E) VOURC'H (G)
Bactériologie	BARBIER (P) CHRISTOL (D) Le MINOR (L) TOURNIER (P)
Biochimie médicale	BAULIEU Et.m.conf. BOURILLON (R) CARTIER (P) DREYFUS (J.Cl.) GONNARD (P) KRUH (J) JEROME (H)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F)
Carcinologie	BOIRON (M) DENOIX (P) MATHE (G) SELIGMANN (M)
Dermato-Syphiligraphie	CIVATTE (J) DUPERRAT (B)

	MM.
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G)
Hématologie	BESSIS (M) BILSKI-PASQUIER (G) DAUSSET (J) DUHAMEL (G)
Histologie	COUJARD (R) pr.s.ch. MAROIS (M) RACADOT (J)
Hydrologie	BESANCON (F) CORNET (A)
Hygiène	BOYER (J) pr.s.ch. BLANCHER (G) CORRE-HURST (Mme L) SAPIN-JALOUSTRE (H)
Maladies infectieuses	BASTIN (R) DUPONT (V)
Médecine légale	DEROBERT (L) pr.s.ch. FOURNIER (E) GUENIOT (M) HADENGUE (A)
Médecine du travail	ALBAHARY (C)
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B)
Obstétrique	GRANJON (A) HERVET (E) Le LORIER (G) LEVY (J) MORIN (P) MUSSET (R) ROBEY (M) SENEZE (J) SUREAU (C) THOYER-ROZAT (J)
Ophtalmologie	BREGEAT (P) DUBOIS (A) SARAUX (H)
Orthopédie	JUDET (R) MEARY (R) POSTEL (M) RAMADIER (J)
Oto-rhino-laryngologie	DEBAIN (J) PIALOUX (P)

MM.

Parasitologie	GOLVAN (Y) LAPIERRE (J)
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J) BINET (J.P) CAUCHOIX (J) CERBONNET (G) CHATELIN (C.L) DUBOST (Ch) DUBOST (Cl) FAUREL (J) FLABEAU (F) GARBAY (M) GARNIER (H) (Cl.de) GAUDART-d'ALLAINES GERMAIN (A) LATASTE (J) LEVEQUE (B) LEYGUE (J) MERCADIER (M) NATALI (J) PELLERIN (D) PERROTIN (J) ROBERT (H) THOMERET (G)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J)
Pathologie expérimentale	BENHAMOU (J.P) BERTHAUX (P) BOIVIN (P) CROSNIER (J) HARTMANN (L) LOEPER (J) MAURICE (J) MIKOL (Cl) RICHET (G)
Pathologie médicale	AUSSANNAIRE (M) BOUVIER (J) BOUVRAIN (Y) BRICAIRE (H) BRISSAUD (H) BROCARD (H) BUGE (A) CATINAT (J) CHRETIEN (J) COBLENTZ (B) CONTAMIN (F) COURY (C)

MM.

Pathologie médicale	ETIENNE (J.P) FREZAL (J) FRITEL (D) HENNEQUET (A) HIMBERT (J) HOUSSET (E) LAROCHE (Cl) LESOBRE (R) MACREZ (C) MOREAU (L) NICK (J) ROYER (P) TOURNEUR (R) WOLFROMM (R)
Pédiatrie-Puériculture	JOSEPH (R) LAFOURCADE (J) LEPERCQ (G) MANDE (R) MOZZICONACCI (P) POLONOVSKI (C) ROSSIER (A) VIALATTE (J)
Pharmacologie	BOISSIER (J) LECHAT (P)
Physiologie	BARRES (G) DEJOURS (P) DURAND (J) GIRARD m.conf. HUGELIN (A) SCHERRER (J)
Physique médicale	CHANTEUR (J) GOUGEROT (L) m.conf. pr.s.ch. GREMY (F.) m.conf. MILHAUD (G) PELLERIN (P) ROUCAYROL (J.Cl) TUBIANA (M) m.conf.
Pneumo phtisiologie	KREIS (B) MEYER (A) RENAULT (P)
Psychiatrie	PICHOT (P)
Psychiatrie infantile	DENIKER (P) DUCHE (D) FLAVIGNY (H) LAPRESLE (J)

	MM.
Rhumatologie	DELBARRE (F)
Stomatologie	CERNEA (P) CHAPUT (Mme A.) m.c.agr. GRELLET (M)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P) LAMOTTE (M) MARCHE (J)
Urologie	AUVERT (J) MOULONGUET (A) QUENU (L)

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

	MM.
Anatomie	DEBEYRE (J)
Clinique chirurgicale	ABOULKER (P) AMELINE (A) pr.s.ch. VERNE (J.M.)
Clinique médicale	PERRAULT (M) RAMBERT (P) THIEFFRY (S)
Clinique obstétricale	GRASSET (J) MAYER (M)
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P) OFFRET (G)
Clinique oto-rhino-laryngologique	MADURO (R)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R)
Clinique psychiatrique	BARUK (H)
Clinique urologique	KUSS (R)

IV - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P) Pr.s.ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J) Pr.s.ch.

V - CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

BOLTANSKY (E)
LAUNAY (C)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J)
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G)

Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A)
Conservateur	Mlle DUMAITRE (P)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J), FORGET (F), Mlles LAURENT (H), Le NOIR (G), QUIEVREUX (E)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A ma Mère,

En modeste hommage à l'affection immense qu'elle n'a cessé de nous prodiguer de son vivant. Nous mesurons encore plus aujourd'hui tout ce que nous lui devons. L'exemple de sa vie ne peut qu'accroître notre reconnaissance et notre gratitude.

A mon Père,

En témoignage de mon affection et
de ma reconnaissance.

A ma Soeur et mon Beau-Frère,

A mes Parents,

A mes Amis.

A Monsieur le Professeur G. MARCHAL,

Professeur de Clihique des Maladies du
Sang à la Faculté de Médecine de Paris,
Médecin des Hôpitaux de Paris,
Chevalier de la Légion d'Honneur.

En remerciement du très
grand honneur qu'il
nous a fait en accep-
tant la présidence de
cette thèse.

A Monsieur le Docteur Ch. BLATRIX,

Médecin -Chef de l'Hôpital de Créteil,
Chef de Laboratoire au Centre National de
Transfusion.

Durant plus d'un an, sa science médicale nous a été d'un précieux enseignement.
Il nous a inspiré le sujet de cette thèse et guidé tout au long de son élaboration.

Qu'il nous permette de lui exprimer notre respectueuse gratitude et notre profonde reconnaissance.

A Monsieur le Docteur P. VAUCLIN,

Chirurgien-Chef de l'Hôpital d'Angers,

Nous le remercions de sa bienveillance à notre égard, de l'intérêt qu'il nous a porté et de l'enseignement qu'il nous a prodigué dans son service.

A nos Maîtres

de l'Ecole Nationale de Plein Exercice

et

de l'Hôpital d'Angers.

Avant de commencer cet ouvrage, qu'il nous soit permis de remercier :

Monsieur le Docteur VALENTIN,

Chef de Service du Laboratoire d'Hématologie et de Bactériologie de l'Hôpital de Créteil,

De nous avoir accordé une place dans son laboratoire pour l'exécution de ces travaux.

Madame Y. BEASLAY,

Externe des Hôpitaux,

Qui a bien voulu pratiquer les différents examens nécessaires,

Qu'elle veuille bien trouver ici l'expression de nos remerciements et de notre amitié sincère.

Celles des Laborantines

A qui cette thèse a procuré un surcroît de travail. Nous les assurons de notre gratitude.

ETUDE CONCERNANT

L'ADHESIVITE DES PLAQUETTES SANGUINES HUMAINES

ROLE DU NIALAMIDE

-:-:-

Depuis la découverte des plaquettes, les différentes études n'ont encore pu élucider entièrement leurs propriétés complexes et en particulier leur rôle primordial dans la formation du clou plaquettaire et de l'hémostase ... Or, pour que le premier stade de l'hémostase, la vasoconstriction active de la paroi vasculaire se fasse et qu'elle favorise l'intervention des plaquettes, il est nécessaire qu'un agent quelconque trouble le bon fonctionnement vasculaire : lésion de l'endothélium aussi bien d'ailleurs que des autres tuniques, modification des propriétés du sang circulant qui retentit sur l'état de la paroi du vaisseau, ou vice-versa, une modification de la paroi qui exerce une action inhabituelle sur le sang.

L'une ou l'autre de ces manifestations aura pour effet de créer le deuxième temps de l'hémostase : la thrombose plaquettaire. Les plaquettes vont répondre à cette infraction en modifiant leurs propriétés; ainsi, dès qu'elles viennent en contact avec une surface lésée, que ce soit la paroi vasculaire ou une paroi inhabituelle telle que le verre, leur aspect physique change. Elles perdent leur forme ronde ou ovale et après quelques secondes apparaissent de nombreux pseudopodes. L'hypoplasme clair se répand au dehors tandis que la portion granuleuse s'agglomère pour former un pseudonucleus central (BRAMSTEINER H, FELLINGER K; PAKESCH F. 1954). Cette transformation des plaquettes répondant à l'infraction, la "métamorphose visqueuse" (EBERTH, SCHIMMELBUSH) traduit leur activité "adhésive" qui conduit à la formation d'un bouchon perméable au courant sanguin que certains changements dans la viscosité du milieu peuvent diminuer ou empêcher. Cette "adhésion" est distincte de la cohésion, de "l'aggrégation", terme réservé aux phénomènes immunologiques, des plaquettes s'accolant les unes aux autres, est augmentée par l'addition de thrombine ou de sérum frais et diminuée ou abolie par l'addition d'anticoagulant (QUICK A.J.). Cette aggrégation plaquettaire au niveau de l'endothélium lésé aboutira à la formation d'un véritable bouchon, fermant le capillaire et devenant imperméable au courant sanguin: c'est le clou hémostatique de Hayem, encore appelé thrombus blanc.

Mais cette métamorphose visqueuse amenant à la formation du clou hémostatique ne paraît possible qu'en présence de facteurs plasmatiques et de calcium, car, le sang circulant, normal, fluide et qui contient en même temps tous les éléments nécessaires à la coagulation y compris le calcium, voit cet équilibre rompu dès qu'une lésion vasculaire se produit ou qu'il vient en contact avec une surface mouillable. Au contact d'une surface étrangère les plaquettes sanguines

subissent alors cette métamorphose visqueuse, grâce à la libération des facteurs qu'elles contiennent et à ceux qui se trouvent dans l'atmosphère plasmatique qui les entoure (ROSKAM). BOUNAMEAUX a cherché par des lavages successifs à prouver l'existence de nombreuses substances, en particulier , en ce qui concerne les facteurs de coagulation, la proaccélérine (facteur V), la sérotonine (type des monoamines) et divers autres enzymes en particulier l'A.T.P. Les premiers stades de la coagulation, en effet, ont une très grande importance, et, en plus du facteur contact (facteur Hageman, XII) il est très probable que l'un des maillons initiaux essentiels doit être cette adhésion de quelques plaquettes à la paroi vasculaire qui a subi une modification ou au contraire qui est telle, le verre par exemple, qu'elle va entraîner sur les plaquettes ou leur atmosphère plasmatique un phénomène qui entraînera cette adhésion et cette aggrégation.

De nombreux travaux ont déjà traité de l'adhésivité des plaquettes. Nous ne citons que les principaux : BOOR et SZEKELEN (1929), MORAWITZ et JURGENS (1930), WRIGHT (1941), MOOLTEN S.E. et VROMAN (1949), ROVATTI (1951), HUTCHINSON (1950), MARX et DERLATH (1957), BOUNAMEAUX, HELLEM (1960), O'BRIEN (1961).

Dans l'étude présente nous avons d'abord tenté d'apprécier l'adhésivité plaquettaire du sang frais au contact d'une surface artificielle, mouillable, en l'occurence du verre et de la laine de verre, d'apporter des notions sur le mécanisme de cette adhésivité, de comparer l'action de différents produits pharmacologiques de pratique courante, en particulier d'un inhibiteur de la M.A.O. (Nialamide) tout en recherchant les moyens susceptibles d'empêcher ou de diminuer cette adhésivité qui est l'une des propriétés physiques les plus importantes des plaquettes.

-:-

CHAPITRE I

-:-

MATERIEL ET METHODES

-:-

I - MESURE DE L'ADHESIVITE

A - Autres appareils déjà utilisés pour la mesure de l'adhésivité

De nombreuses méthodes ont été proposées qui toutes mettent en contact les plaquettes avec une surface de verre mouillable :

BOOR et SZEKELY (1929) mesurent la diminution du nombre des plaquettes dans le plasma après stockage dans des bocaux de verre à la température de la pièce.

MORAWITZ et JURGENS (1930) contruisent un appareil dans lequel à l'aide de deux pompes ils font passer du sang en alternant successivement et régulièrement le sens du courant sanguin. Ils notent le temps que mettent les plaquettes à boucher le tube capillaire et mesurent ainsi indirectement l'adhésivité. Toutefois cette méthode paraît injuste car le résultat non spécifique est certainement influencé par la coagulation du sang et tous les facteurs qui la provoquent.

D'autres méthodes ont fait dévier le courant sanguin dans des tubes, des chambres. L'apparition du thrombus blanc au microscope et l'obstruction du tube donnent une évaluation bien importante de l'adhésivité plaquettaire (BEST 1938 - ROWNTREE et SHENOYA 1927 - JOHNSON 1927).

WRIGHT en 1941 emploie un procéde plus original et propose surtout une méthode quantitative. Le sang mélangé à un anticoagulant est transporté dans un tube de verre spécial dont les parois recouvertes de vaseline présentent deux ouvertures de 1,5 cm de diamètre. Dans l'un des tubes les

deux ouvertures seules ne sont pas enduites de vaseline, dans l'autre tout (paroi et fenêtres) est recouvert de ce même produit et servira de contrôle. Les tubes contenant 2 cc. de sang tournent à 3 tours et demi et toutes les 20 minutes les plaquettes sont comptées au sortir du tube et il enregistre ainsi leur diminution. Toutefois la faible surface de contact mouillable, et le temps très long de l'examen (supérieur à 80 minutes) sont les reproches habituellement faits à cette méthode.

MOOLTEN et VROMAN (1949) contournent cet ecueil en proposant une méthode où le temps de contact est raccourci et la surface étrangère un filtre de laine de verre du commerce formé par trois stries tressées de 0,5 à 1 cm d'épaisseur, et de 6 à 7 cm de long. Avant usage la laine de verre est imprégnée de 1,5 cc. de soluté physiologique. Après avoir déposé 1 cc. de sang citraté sur la tresse, exactement 30 secondes après, ce sang est lavé avec 8 ml. de soluté salin contenant un dixième de solution citratée isotonique.

Ils comptent les G.R. et les P. avant et après contact avec la laine de verre et l'adhésivité est évaluée par le rapport $\frac{G.R.}{P}$ dans les deux échantillons.

Mais de cette façon, la surface de contact formée par la lame de verre tressée ne peut être standardisée et surtout, des expériences ultérieures l'ont prouvé, l'emploi de solution saline et citratée modifie l'adhésivité plaquettaire.

ROVATTI, en 1951, se sert de la partie capillaire d'une pipette à globules rouges comme surface étangère de contact. Il recueille le sang d'une incision digitale dans un flacon qui contient 12 pour cent de sulfate de Magnésium pour empêcher la coagulation et détruire l'adhésivité plaquettaire. Il fait le rapport des globules rouges et plaquettes qui y sont contenus .

- Dans une seconde pipette, il fait une numération de globules rouges au niveau de l'incision.

- Puis dans une troisième, il amène le sang à la

division 0,3 l'aspire ensuite jusqu'à 1 et le ramène à nouveau à 0,3 mettant ainsi le sang en contact avec le verre de la pipette.

Le sang est ensuite dilué dans une solution de sulfate de Magnésie.

Etudiant comparativement le nombre de plaquettes contenu dans les 3 pipettes, il mesure ainsi l'adhésivité.

La surface de contact trop petite et l'absence d'un temps fixe de contact ont entraîné des réserves de la part de plusieurs auteurs.

MARX et DERLATH (1957) font un tube capillaire de 500 mm, incliné à 60° dont la paroi sert de surface étangère et dans lequel ils placent 10 cc. de sang citraté. Lorsque ce sang a parcouru 400mm. le tube est incliné de l'autre côté. Cette succession d'inclinaisons alternatives dure 5 minutes. La différence entre le nombre de plaquettes avant et après l'expérience donne la valeur de l'adhésivité.

Dans ce cas la viscosité du sang joue certainement un rôle, et plus le sang sera visqueux, plus souvent il aura été en contact avec le verre car le temps de l'expérience est constant.

HUTCHINSON H.E. (1950). Pour étudier la sérotonine plaquettaire, il a placé 3 ml de plasma riche en plaquettes, maintenu à + 4°, dans un tube siliconé tournant à 33 tours par minute. Il fait une mesure des plaquettes toutes les 30 minutes et calcule l'adhésivité selon le temps mis pour que le chiffre initial soit réduit de 1/2. Il trouve que celui du sujet normal se situe entre une heure et demie et trois heures et demie. Mais dans ce cas encore le temps de contact semble long et peut être responsable de la désintégration de ces plaquettes.

HELLEM (1960). Mesure l'adhésivité plaquettaire en faisant passer du sang citraté dans un filtre standardisé contenant des billes de verre. Le temps de contact du sang est constant. Le filtre est préparé à l'aide de 3 tubes en plastic

placés et bien adaptés les uns dans les autres. Le tube extérieur mesure 20 cm de long et a un diamètre intérieur de 5 mm. Le tube intermédiaire a un diamètre extérieur de 5 mm et intérieur de 3 mm. Le plus interne des 3 a un diamètre externe de 3 mm et interne de 2 mm. Cinq grammes de billes de verre (environ 15.000 billes de 0,5 mm de diamètre) sont placés dans le tube, retenus aux deux extrêmités par un filtre de soie.

La surface totale de contact est de 12.000 mm2.

A l'aide d'un moteur il pousse le sang citraté dans ce filtre, à vitesse constante et avec un temps de contact fixe (30"). Il compte les plaquettes avant et après passage dans le filtre et la différence indique l'adhésivité.

O'BRIEN (1961)

O'BRIEN emploie trois méthodes pour étudier l'adhésivité plaquettaire.

a) L'adhésivité plaquettaire aux cellules pesées : il injecte en intra-dermique les produits qu'il veut utiliser et en comparant le temps de saignement avant et après, il donne ainsi une mesure de la propriété antiadhésive du médicament.

b) L'adhésivité plaquettaire aux cellules amniotiques.

c) Mais la plus importante est la mesure de l'adhésivité plaquettaire au verre. Il recueille le sang veineux à l'aide d'aiguille siliconée dans un tube en matière plastique de 40 cm de long et 0,5 cm de diamètre. A l'une des extrêmités du tube est adaptée une seringue de 9 cc contenant de la paraffine, à l'autre un filtre dans lequel il y a 19.000 billes de verre de 0,47 mm de diamètre, réalisant une surface de 14.000 mm2. Un nylon maintient les billes dans le verre. A l'aide d'une canne régulièrement il propulse le piston de la seringue qui a pour effet de faire passer le sang dans le filtre. Le temps de passage est constant 15".

Il fait 3 numérations de plaquettes dans le sang :

- avant le passage dans le filtre,
- dans la première goutte sortant du filtre,
- et après 15 secondes (temps de passage du sang dans le filtre).

La différence entre le 1er et le 2ème chiffre est

une mesure du nombre de plaquettes qui ont été retenues durant le passage dans le filtre. Ce chiffre est exprimé en % par rapport au chiffre initial de plaquettes.

La différence entre le 1er et le 3ème, traduite en % par rapport au chiffre initial donne le nombre de plaquettes qui ont adhéré au filtre qui a été précédemment en contact avec le sang.

La surface de contact étant constante et importante (14.000 mm2), le temps de passage l'étant également, il semble bien que ce soit là, avec celle d'HELLEM, la meilleure méthode qui a l'avantage de plus d'être simple.

B - Adhésivité de plaquettes aux surfaces étrangères - Le filtre - Méthode d'O'Brien modifiée

Nous nous sommes inspiré de la méthode d'O'Brien et comme lui, nous avons mesuré l'adhésion plaquettaire aux surfaces étrangères par le pourcentage de plaquettes retrouvées par rapport au chiffre initial, après leur passage dans un filtre de verre standard. Il est constitué par un tube en verre de 72 mm de long et de 6 mm de diamètre intérieur, réalisant un volume de 2,035 cm3 et une surface de 1.350 mm2. Répartis en 5 amas de 10 mg chacun, on place dans ce tube afin d'augmenter la surface de contact, 50 mg de laine de verre du commerce. Le sang devra franchir ces cinq obstacles réalisant une surface de contact de valeur sensiblement égale. A chaque extrêmité du verre est fixé un filtre en nylon maintenu par un élastique.

Ce filtre ainsi constitué est relié à l'aide d'un adaptateur en plastic à un tube de 300 mm de long et de 50 mm de diamètre intérieur sec et non mouillable puisque de matière plastique. L'angle d'inclinaison de ce tube est maintenu constant à l'aide de supports, à 20° par rapport au plan du filtre.

L'embout de la seringue adapté au tuyau, le sang est poussé à l'aide d'une canne qui propulse le piston de la seringue à vitesse régulière. Le temps de contact de la 1ère goutte de sang dans le filtre est de 10".

Mesure de l'adhésivité : Méthode d'O'Brien

Comme O'Brien, on fait une numération de plaquettes du sang (méthode de Piette utilisant la procaïne pour détruire les Globules Rouges et Leucocytes), avant qu'il ne pénètre dans le filtre. Pour cela, il faut introduire une aiguille siliconée dans l'adaptateur en plastic reliant le filtre de verre au tube, aspirer le sang à l'aide d'une seringue et faire une pipette sur le sang sortant de l'aiguille (le chiffre obtenu s'est avéré être sensiblement le même, à 5.000 ou 10.000 plaquettes près par mm3 au maximum, que celui du sang à la sortie de la veine).

- dès que le sang a passé dans le filtre, une seconde numération est faite sur la première goutte qui en sort puis une troisième après 10", temps de passage dans le verre de 2 cc de sang.

- La mesure de l'adhésivité se fait sur ces 3 chiffres de plaquettes du sang :

- 1) avant l'entrée dans le filtre,

- 2) de la 1ère goutte sortant du filtre qui a passé sur un filtre sec ou imprégné,

- 3) après le passage de 2 cc dans le filtre qui imprègne la laine de verre. La goutte recueillie ensuite donne le nombre de plaquettes ayant adhéré à la laine qui a été en contact avec le sang, car le volume du tube est de 2 cm3 environ.

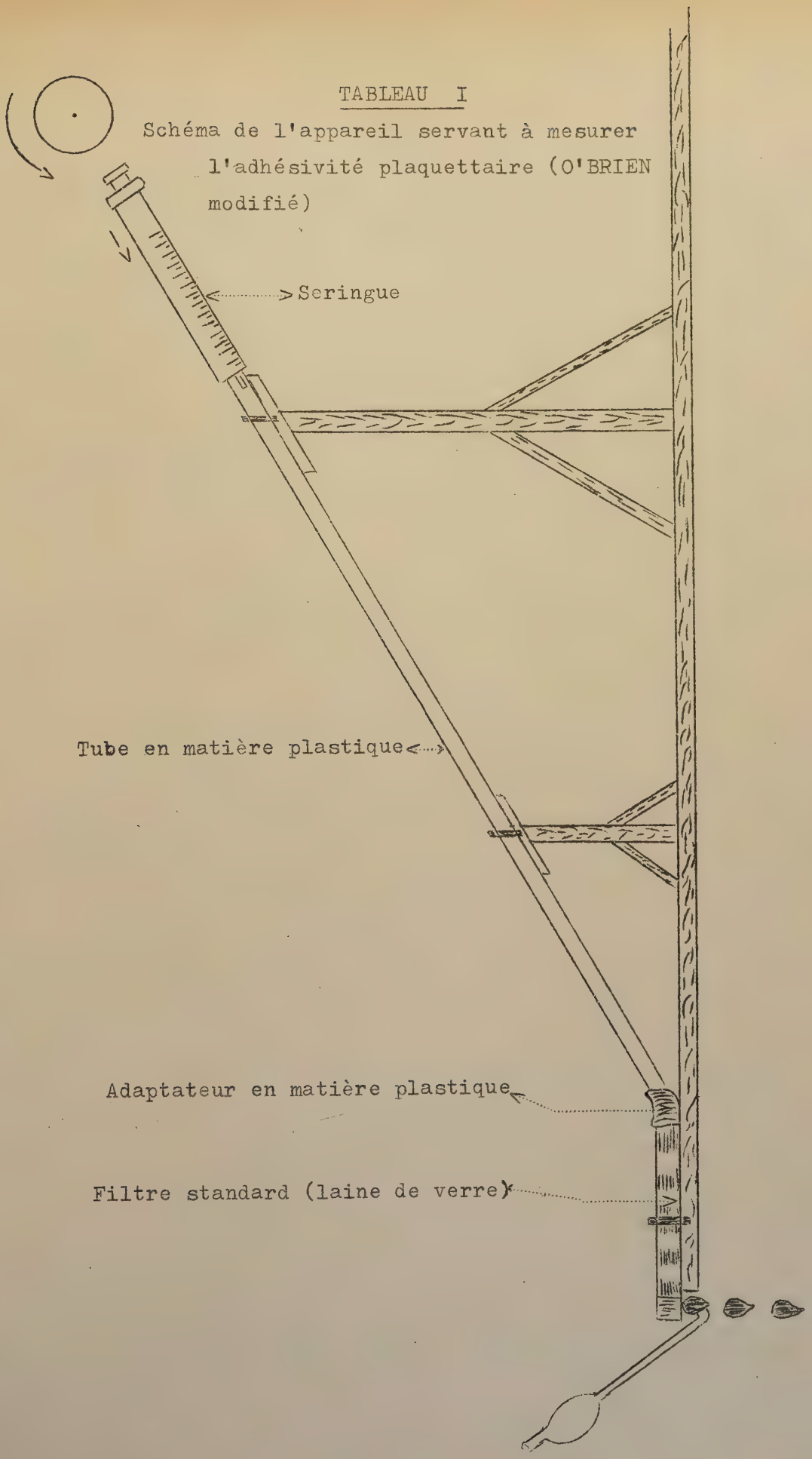
Le pourcentage entre 1 et 2 révèle la quantité de plaquettes qui s'accolent au tube en verre, sec, de surface connue;à la laine de verre qu'il contient : "plaquettes adhérant initialement" les appelle O'Brien.

Le pourcentage entre 1 et 3 indique le nombre de plaquettes qui se sont accolées au verre et à la laine de verre qui ont été en contact avec le sang. Pour cela il ne faut compter les plaquettes qu'après que 2 cc de sang (environ le volume du verre) se soient écoulés du filtre.

Lorsqu'il s'est agi d'étudier l'action de différents produits sur l'adhésivité, ceux-ci étaient placés (et

TABLEAU I

Schéma de l'appareil servant à mesurer l'adhésivité plaquettaire (O'BRIEN modifié)



dilués lorsqu'il le fallait dans du soluté physiologique) dans des flacons siliconés où le sang était recueilli ensuite avant d'être aspiré pour l'examen sur filtre.

II - ETUDE DE L'HEMOSTASE

En plus de l'adhésivité, nous avons fait une étude approfondie de l'hémostase :

a) Coagulabilité globale :

. temps de coagulation (LEE et WHITE)
. Tolérance à l'héparine (SOULIER, LE BOLLOCH)
. Thromboelastogramme (HARTERT)

b) Facteurs endothélioplaquettaires :

. Numération des plaquettes (PIETTE), aspect sur lame, coloration
. Rétraction du caillot
. Test de Biggs-Douglas plaquettaire
. Temps de saignement, selon les 3 méthodes : Ivy, Duke, de Nicola.
. Aggrégation plaquettaire (IVANOVIC-SOULIER)

C'est à l'aide du test d'Ivanovic-Soulier qu'a été mesurée l'aggrégation des plaquettes qui précise la métamorphose visqueuse et qui est distincte de l'adhésivité plaquettaire

c) Tests plasmatiques :

. Temps de Quick
. Dosages différentiels des éléments du complexe prothrombinique
. Consommation de prothrombine (SOULIER)

CONCLUSION :

Ces examens ont été pratiqués au maximum dans les 2 heures suivant le prélèvement chez des sujets normaux et avant et après traitement sur ceux soumis à un traitement précis.

PREPARATION DES REACTIFS :

1) Plasma citraté défibriné par adsorption sur bentonite. Neuf parties de sang sont prélevées pour une de citrate à 3,8 pour cent, en tubes siliconés. Le plasma sédimenté est centrifugé durant 15' à 4.000 tours / minute puis adsorbé sur la bentonite "Prolabo" à 1 pour cent pendant 10' à la température ordinaire.

2) Suspension de plaquettes
Neuf parties de sang sur une partie de complexon III (à 20 pour cent en soluté physiologique) en tubes siliconés. Le plasma sédimenté est centrifugé 20' à 4.000 tours par minute afin d'obtenir le culot plaquettaire qui dans nos examens n'a pas été lavé.

Les plaquettes sont resuspendues en solution saline de façon à obtenir une suspension contenant 400 à 500.000 plaquettes par mm3.

TECHNIQUE :

0,1 cm3 de la suspension de plaquettes non lavées est mélangé à 0,2 cm3 de plasma défibriné par la bentonite dans des tubes non siliconés maintenus à 37° C. Puis on recalcifie avec 0,2 cm3 de CaCl2 M/40.

On note avec un chronomètre le début et la fin de l'aggrégation macroscopique en agitant continuellement le tube.

III - CONDITIONS D'EXPERIENCE

L'étude de l'adhésivité plaquettaire a été pratiquée sur le sang frais d'un sujet dont le sang avait été prélevé après la pose d'un garrot exerçant une pression modérée dans les 30 secondes précédentes.

Au cours de ces expériences, l'action de tout produit surajouté autre que celui étudié in vitro a été rejetée. Le sang recueilli avec et sur du matériel siliconé (aiguilles à plateau ou aiguille 12/30, seringues siliconées, lavées désiliconées et resiliconées après chaque usage.

De plus, le temps de contact du sang avec la surface différente de la paroi vasculaire est au maximum de 30".

Ce délai est trop court pour causer une désintégration des plaquettes qui ne survient que plus tardivement.

Aucun refroidissement des plaquettes. Les examens ont été pratiqués à la température ambiante du laboratoire. Le sang étant prélevé dans la matinée entre 1 et 4 heures après le petit déjeuner. L'influence de la digestion n'entraîne d'ailleurs que de très minimes modifications (HELLEM).

Quant à la surface de contact, verre et laine de verre, elle a été la même pour toutes les expériences. Tube en plastic de 30 cm de long sur 0,5 cm de diamètre intérieur amenant le sang au filtre (verre pyrex de 72 mm de long sur 6 mm de diamètre intérieur (volume 2,035 cm3) contenant 50 mg de laine de verre répartis en cinq amas de 10 mg, placés à 1 cm l'un de l'autre. La surface de contact de la laine de verre peut être considérée constante dans de larges limites étant donné sa faible densité.

-:-

CHAPITRE II

-:-

RESULTATS

-:-

A - Chez le sujet normal :

Les différents examens ont été pratiqués volontairement chez des personnes dont l'âge variait entre 25 et 85 ans. D'emblée cette marge paraît importante, car l'état organique et physiologique de ces adultes ne pouvait être comparé ;toutefois, elle était nécessaire afin d'obtenir un chiffre moyen.

Pour cela, nous avons choisi des personnes en proie à aucune thérapeutique. S'il en existait une, elle fut suspendue cinq jours avant les prélèvements de sang. Pour les anticoagulants, hypotenseurs, vasodilatateurs aspirine, quinine, et ses dérivés, un délai de 10 jours était exigé afin qu'aucun de ces médicaments ne puisse entraîner de modifications de l'adhésivité.

Les résultats obtenus sont transcrits dans les tableaux II et III.

Interprétation des résultats :

Afin de rendre l'interprétation plus facile, nous avons traduit les nombres successifs de plaquettes en pourcentage par rapport au chiffre initial qui va de 310.000/mm3 à 150.000/mm3 selon les sujets, avant le passage dans le filtre.

Le premier chiffre moyen 47,9 pour cent est celui retrouvé dans la 1ère goutte de sang sortant du filtre, c'est à dire qui a été en contact avec le verre et la laine de verre sèche, non infiltrée.

Quant au 2ème chiffre, 64,5 pour cent, il traduit

TABLEAU II

	Adhésivité			Temps de saignement					Aggrégation	Temps de coagulation
	Chiffre des plaquettes x 1000	1er%	2° %	Ivy	Duke	De Nicola T	De Nicola Moyen	De Nicola Max		
1 - Mme H... 38 ans	310 170 100	45,5	67,6	4 ½	2 ½	45	6	10	25" 1'15"	7'30"
2 - Mme R... 82 ans	220 130 120	41	45,5	3'	2 ½	357	39	112	20" 1'10"	7'
3 - Mme Ver. 69 ans	190 100 70	47,3	63,1	3 ½	2 ½	64	8	18	25" 1'30"	7'
4 - Mme Bl.. 74 ans	130 60 50	53,8	61,5	6	2	80	13	20	40" 1'50"	5'30"
5 - Mme W... 85 ans	220 120 80	45,4	63,6	7	4 ½	377	34	118	30" 1'15"	7'
6 - M. R... 70 ans	180 80 40	55,5	77,7	4 ½	1 ½	40	8	13	45" 1'30"	7'30"
7 - M. M... 58 ans	150 80 40	46,6	73,3	4 ½	2 ½	180	18	35	25" 1'15"	6'
8 - M. A.. 55 ans	150 60 30	60	80	4	3	298	37	55	25" 1'10"	7'30"
9 - M. Th.. 42 ans	270 180 130	33	51,8	3 ½	2	79	13	28	20" 1'10"	4'
10 - M. Ben.. 25 ans	180 140 130	21,6	27,7	4	2 ½	70	10	17	30" 1'25"	4 ½

TABLEAU III

	Adhésivité			Temps de saignement					Aggrégation	Temps de coagulation
						De Nicola				
	Chiffre des plaquettes x 1000	1er %	2° %	Ivy	Duke	T	Moyen	Max		
11 - M. F... 43 ans	270 150 100	44,4	62,9	4'	2 ½	63	9	20	25" 1'15"	4'
12 - M. Bel.. 39 ans	280 190 150	32,1	46,4	4 ½	2	65	9	20	20" 1'10"	4 ½
13 - Mme Sel.. 70 ans	210 90 40	57,1	80,9						1' 3'	7'
14 - Mme Dh.. 65 ans	150 80 60	46,6	60	4'	2 ½	64	10	24	40" 1'40"	8'
15 - M. C.. 35 ans	280 150 120	46,4	57	4 ½	3	80	10	18	20" 1'10"	5'
16 - Mme Vil. 78 ans	300 100 70	66,6	76,6	4 ½	3	180	35	47	35" 1'50"	6'
17 - Mme M.. 85 ans	250 80 70	68,6	72	3 ½	2	55	8	15	45" 1'30"	4'
18 - Mme Ph.. 72 ans	240 80 60	66,6	75	8 ½	3 ½	150	18	39	25" 1'	5'30"
19 - Mme La.. 82 ans	180 80 40	55	77,7	4 ½	2	151	25	43	30" 1'10"	6'30"
20 - Mme Mz.. 32 ans	230 170 120	26	47,8	4	2 ½	55	10	24	25" 1'10"	6'
Moyenne		47,9	64,5							

toujours par rapport au chiffre initial de plaquettes, le nombre retrouvé après le passage de 2 cc de sang dans le filtre qui l'a mouillé et infiltré entièrement. On laisse écouler 2 cc car c'est là le volume approximatif du tube (2,035 cm3) qui contient la laine de verre.

La lecture de ces tableaux révèle l'importance des écarts du même chiffre chez différents sujets : 21 pour cent et 68 pour cent, 27 et 80 pour cent sont respectivement les chiffres extrêmes du 1er et 2ème pourcentage. A première vue, c'est là une critique qui enlèverait de la valeur à la méthode, or en classant ces personnes selon leur âge, plus ou moins de 50 ans, l'adhésivité plaquettaire varie considérablement. Les chiffres moyens dans le 1er cas (moins de 50 ans) sont de 35,5 pour cent et 51,5 pour cent. Dans le 2ème cas (plus de cinquante ans) de 54,6 et 69,7 pour cent.

Il semble donc probable que l'âge ait un rôle important dans l'adhésivité plaquettaire, ce qui tendrait à expliquer la plus grande fréquence des thromboses chez les sujets âgés que chez les sujets jeunes. Toutefois, de nouvelles expériences s'avèrent nécessaires afin de confirmer cette hypothèse.

De plus, nous n'avons trouvé aucune modification notable de l'aggrégation plaquettaire. Cela n'a rien d'étonnant d'ailleurs car notre étude s'est limitée à des sujets sains, or aux dires mêmes des auteurs (IVANOVIC-SOULIER) ce test n'est perturbé de façon importante que dans la maladie de Glanzman.

A l'aide de différents examens et en utilisant les méthodes précédentes, nous avons étudié l'action de plusieurs médicaments de pratique courante sur l'adhésivité plaquettaire.

B - Rôle du Nialamide sur l'adhésivité plaquettaire

La découverte du Nialamide (Niamide Pfizer-Clin) et la forme étendue de ses applications thérapeutiques, surtout dans les affections cardio-vasculaires nous ont poussé à étudier son rôle sur l'adhésivité plaquettaire.

Le Nialamide en effet, ou N-Isonicotinoyl-N' (N-benzyl-carboxamido-éthyl) hydrazine est un des principaux inhibiteurs de la Mono-Amine-Oxydase utilisés en France.

La M.A.O. est un enzyme qui existe en abondance dans

le cerveau, le foie, le rein, la muqueuse intestinale. Elle a pour effet de détruire les catécholamines et beaucoup plus rapidement même la sérotonine, or cette monoamine existe dans les plaquettes et l'atmosphère plasmatique qui les entoure à plus forte concentration que dans tout autre tissu de l'organisme. Afin de pouvoir juger de son action nous avons en guise de contrôle, avant et après traitement, fait les examens susceptibles d'élucider son rôle et son efficacité.

I - Action in vivo

La durée du traitement est de 7 jours. La dose employée est très forte 400 mg par jour, répartis en 4 prises de 1 comprimé à 100 mg toutes les 6 heures, alors qu'habituellement, elle ne dépasse pas 200 mg comme traitement d'attaque pour ensuite décroître.

La surveillance clinique a été stricte afin d'éviter les possibles effets secondaires du produit : hyperexcitabilité, insomnie, polynévrite, hypotension ou autres. Mais aucun signe n'est apparu, obligeant à suspendre ou diminuer la posologie initiale.

Les résultats obtenus avant et après traitement ont été transcrits sur les tableaux IV et V.

Sur 10 cas, l'action du Nialamide sur l'adhésivité plaquettaire se traduit par une diminution nette du pourcentage de plaquettes qui adhèrent dans le filtre, tant initialement qu'après passage de 2 cm3 de sang : 18 pour cent dans le 1er cas, 16,7 pour cent dans le second. Ce pourcentage a d'autant plus de valeur que l'âge des sujets allait de 25 à 75 ans, l'adhésivité nous étant parue plus forte chez les sujets âgés que chez les adultes jeunes. De plus, en même temps il est à noter un allongement notable du temps de saignement, pratiqué selon les 3 techniques d'Ivy, de Duke et de de Nicola :

- pour Duke : 2'42"
- pour Ivy : 54""
- et pour de Nicola :

  . total : 1oo

  . moyen : 8,3

  . maximum : 10

ACTION DU NIALAMIDE SUR L'ADHESIVITE — TALBEAU IV

Avant Traitement									Après traitement								
Adhésivité			Temps de saignement					Aggrégation	Adhésivité			Temps de saignement					aggrégation
Plaquet. x 1000	1er %	2ème %	Ivy	Duke	De Nicola T	De Nicola Moy.	De Nicola Max		Plaquet. x 1000	1er %	2ème %	Ivy	Duke	De Nicola T	De Nicola Moy.	De Nicola Max	
310 170 100	45,5	67,6	4 ½	2 ½	45	6	10	25" 1'15"	200 190 160	13,6	27,2	9'	4	358	33	64	20" 50"
220 130 120	41	45,5	3'	2 ½	357	39	112	20" 1'10"	220 160 130	27,2	41	7'	2 ½	498	44	147	20" 1'
130 60 50	53,8	61,5	6'	2'	80	13	20	40" 1'50"	130 80 60	38,4	53,8	7 ½	3'	75	9	20	35" 1'20"
270 180 130	33	51,8	3 ½	2'	79	13	28	20" 1'10"	180 160 130	11,1	33,3	9'	3 ½	244	27	37	20" 1'10"
180 140 130	21,6	27,7	4'	2 ½	70	10	17	30" 1'25"	180 170 150	5,5	16,6	5'	3 ½	177	19	35	35" 1'20"
280 190 150	32,1	46,4	4 ½	2'	65	9	20	20" 1'10"	210 200 160	4,7	23,8	7 ½	3'	236	27	32	30" 1'20"

ACTION DU NIALAMIDE SUR L'ADHESIVITE — TABLEAU V

Avant traitement									Après traitement								
Adhésivité			Temps de saignement					Aggrégation	Adhésivité			Temps de saignement					Aggrégation
Plaq. x 1000	1er %	2ème %	Ivy	Duke	De Nicola T	De Nicola moy.	De Nicola Max		Plaq. x 1000	1er %	2ème %	Ivy	Duke	De Nicola T	De Nicola Moy.	De Nicola Max	
150 80 60	46,6	60	4 ½	2 ½	64	10	24	40" 1'40"	180 135 115	25	36,1	6	3 ½	114	24	36	35" 1'10"
220 120 80	45,4	63,6	7'	4 ½	377	34	118	30" 1'15"	190 120 90	36,8	52,6	8'	5'	322	23	65	35" 1'15"
280 150 110	46,4	57	3 ½	2 ½	106	10	26	20" 1'10"	300 2I0 160	30	46	5 ½	3 ½	2I6	20	34	30" 1'10"
150 60 30	60	80	4'	3'	298	37	55	25" 1'10"	190 100	52,6	63,1	7'	3'	3I0	38	60	25" 1'20"
oyenne :	42,5	56,1	4,27	233'	1541	18,1	43	29"5/10 1' 19"5/10		24,5	39,4	709	327	255	26,4	53	28"5/10 1"11"5/

Quant au test d'aggrégation plaquettaire, celui-ci ne s'est modifié en aucun cas, même lorsque l'adhésivité avait nettement diminué.

Sur lame, les plaquettes sont bien isolées, de taille normales et bien colorées, Leur nombre varie selon les cas avant ou après traitement, dans un sens comme dans un autre. Mais on ne peut en tenir compte, car il est bien reconnu que ce nombre n'est pas constant et qu'il varie chez un même sujet d'un moment à l'autre.

Le Biggs-Plaquettes n'a jamais varié et est toujours resté dans les limites de la normale.

II - Etude in vitro

Les résultats obtenus in vivo, nous ont incité à poursuivre nos études sur l'action antiadhésive du Nialamide in vitro afin de comparer les résultats obtenus. De plus, en ajoutant ce produit au sang conservé nous avons recherché une survie possible des plaquettes, due aux propriétés anti-adhésives de ce produit sur le sang circulant.

On recueille à l'aide d'une aiguille et d'une tubulure siliconées 25 cc de sang d'un même sujet dans deux flacons siliconés, dont l'un contient 25 mg de Nialamide dilué dans 1 cc de soluté physiologique à 9 pour mille, et l'autre 1 cc de soluté seulement, servant de témoin. Les flacons sont agités doucement durant 10 secondes et aussitôt après on prélève, dans une seringue siliconée, 10 cc de sang que l'on fait passer dans l'appareil.

Les résultats obtenus ne sont guère convaincants bien que les chiffres moyens indiquent une diminution de l'adhésivité des plaquettes ayant été en contact avec le nialamide (5,3 pour 100 et 8,25 pour 100). Dans le cas 4 elle est la même , dans un autre (le 3) elle est plus faible que dans le témoin. (Talbeau IV). Faut-il penser alors que l'action du ClNa du soluté physiologique ait joué un rôle sur le Nialamide, cela paraît peu probable.

- BOUNAMEAUX (1955) trouve que 35 pour 100 des plaquettes sont adhésives en solution saline physiologique, lorsqu'elles n'ont pas été lavées. L'adhésivité diminuant avec le nombre de lavages,O'BRIEN, lui, trouve 60 à 75 pour 100, mais la concentration de soluté est beaucoup plus forte : 90 mg par ml. HELLEM, sur du plasma citraté, riche en plaquettes, trouve une

valeur moyenne de 25 pour cent. Il pense que l'explication "la plus raisonnable" est que l'adhésivité des plaquettes en solution saline est un "artefact" causé par la dénaturation de la surface des plaquettes, elle est bien différente de l'adhésivité "naturelle" du sang total.

- Nialamide et Conservation des plaquettes -

En nous rapportant au fait que le niamide diminuait l'adhésivité plaquettaire du sang circulant, nous avons cherché à savoir si ce produit avait un rôle efficace dans la préservation des plaquettes du sang conservé.

Pour cela, à l'aide de tubulures siliconées de transfusion nous avons recueilli dans des flacons siliconés stériles du sang sur A.C.D. à 100/400 où était dilué du niamide en poudre à concentrations différentes. Les flacons étaient ensuite placés au frigidaire à + 4°, et les plaquettes remises en suspension avant chaque examen les cinquième, dixième, quinzième et vingt et unième jours suivants. Les résultats ont été variables. Dans l'un des flacons (N°1) les plaquettes se sont relativement mieux conservées en comparaison du témoin. A la concentration de 25 mg/l de Niamide, après 21 jours, le tiers du nombre initial des plaquettes a été retrouvé.

Les autres expériences n'ont pas concordé avec ce résultat, et on ne peut accorder aucune valeur à toute autre interprétation en dehors de celle citée ci-dessus. (Tableau n° VII) Car l'apport possible, lors des prélèvements de sang conservé, de microorganismes, malgré toutes les précautions d'asepsie, capables d'entraîner une aggrégation des plaquettes ne saurait être tenue pour responsable de la disparition des plaquettes.

Ainsi donc les résultats obtenus dans les différents examens tendent à prouver que l'action du Niamide est certaine sur le sang circulant, et pour le moins irrégulière si elle existe sur le sang in vitro.

TABLEAU VI

-:-

ACTION IN VITRO DU NIAMIDE ET DU SOLUTE PHYSIOLOGIQUE

A 9 POUR MILLE SUR LES PLAQUETTES SANGUINES

	Soluté physiologique à 9 p.1000			Soluté physiologique à 9 p. 1000 + Nialamide 25 mg (1 mg/ml)		
1	200 I80 I60	I0 %	20 %	200 I90 I80	5 %	I0 %
2	240 I80 120	25 %	50 %	240 2I0 180	12,5 %	25 %
3	220 I80 160	I8,1 %	27,2 %	220 170 140	22,7 %	36,3 %
4	220 I80 170	I8,1 %	22,7 %	220 180 170	18,1 %	22,7 %
5	190 160 150	15,7 %	2I %	200 190 180	5 %	10 %
Moyenne		17,3 %	28,1 %		12,6 %	20,8 %

TABLEAU VII

-:-

ACTION DU NIAMIDE SUR LA CONSERVATION DES PLAQUETTES IN VITRO

		5ème jour x 1.000	10ème jour x 1.000	15ème jour x 1.000	21ème jour x 1.000
300	témoin	155	I25	800	I5
	25 mg/l	245	250	130	110
1	125 mg/l	175	160	110	90
	250 mg/l	185	I50	60	45
160	Témoin	80	80	40	40
	25 mg/l	110	90	35	40
2	50 mg/l	50	50	35	50
	100 mg/l	45	90	40	45
200	Témoin	45	40	40	
	25 mg/l	190	180	105	20
3	50 mg/l	90	85	100	15
	100 mg/l	80	100	70	30
260	Témoin	60	70	50	
	25 mg/l	125	140	60	65
4	50 mg/l	65	80	50	40
	100 mg/l	100	110	60	40
270	Témoin	50	50	50	30
	25 mg/l	130	140	90	80
5	50 mg/l	160	130	80	70
	100 mg/l	120	135	70	60

C - Rôle des Autres substances sur l'adhésivité -

1 - Action de l'héparine :

L'étude de son rôle sur l'adhésivité a été faite :

- in vivo sur du sang de sujet soumis à un traitement d'héparine intraveineuse à dose plus ou moins forte.

- in vitro sur du sang de sujet sain recueilli dans un flacon siliconé dans lequel se trouve de l'héparine 1 mg/ml et 2 mg/ml.

Son action :

En 1942, COPLEY et ROBB ont trouvé une diminution nette du nombre de plaquettes de souris traitées avec héparine. Toutefois il est à noter une chute transitoire du nombre des plaquettes chez des Chiens traités par ce médicament, ceci est confirmé d'ailleurs par FILDOR et JACQUES, et WRIGHT en 1948. Mais, si les premiers trouvent que le traitement touche aussi les plaquettes humaines, WRIGHT, lui, assure que l'héparine est sans action sur elles. Il trouve à l'aide de son appareil que 64 pour cent de plaquettes ont adhéré après 80 minutes (ce chiffre allant de 58 à 69 pour cent).

HUGUES en 1959, lorsque du sang fortement hépariné passe dans de petits vaisseaux d'animaux vivants, il empêche la formation du clou plaquettaire et le saignement persiste.

Toutefois, si les résultats obtenus par HELLEM sont "confus", il croit cependant que l'action antiadhésive de l'héparine existe et qu'elle augmente proportionnellement à la concentration d'héparine : 16 pour cent seulement des plaquettes ne sont pas retrouvées après le passage du sang contenant 0,8 mg/ml dans son appareil.

- A - In vitro :

25 cc. de sang ont été prélevés à l'aide de tubulures siliconées et recueillis dans des flacons siliconés où se trouvaient 25 mg d'héparine (1 mg/ml). On agite doucement le flacon avant de pratiquer l'examen dans les 30 secondes suivant le prélèvement.

L'adhésivité des plaquettes est nettement diminuée

TABLEAU VIII

ACTION DE L'HEPARINE A FORTE DOSE 1 mg/ml SUR LE SANG IN VITRO

	Nombre de Plaquettes retrouvées par rapport au chiffre initial	% de plaquettes ayant adhéré à la sortie de la première goutte	% de plaquettes ayant adhéré après passage de 2cc de sang.
1	205 200 180	2,3 %	12,2 %
2	190 185 170	2,6 %	10,5 %
3	205 190 180	7,3 %	12,1
4	180 170 170	5,5 %	5,5 %
5	200 180 170	10 %	15 %
MOYENNE		5,5 %	11 %

et les chiffres moyens obtenus sont 5,5 pour cent et 11 pour cent (Tableau VIII) ce qui est nettement inférieur aux chiffres normaux.

- B - In vivo :

Ce rôle antiadhésif est d'ailleurs retrouvé chez des sujets traités par héparine à forte dose. Deux sujets ont reçu durant 3 jours, respectivement 400, 300 et 200 mg d'héparine. Les examens ont été pratiqués avant et 4 heures après la dernière injection d'héparine (tableau IX).

Chez ces sujets, ce traitement a entraîné une diminution très nette de l'adhésivite, de 24,2 pour cent pour le premier chiffre et 37,4 pour cent pour celui des plaquettes retrouvées après la sortie de 2cc de sang hors du filtre.

De plus, M. G. a fait l'objet d'un examen 4 heures après la dernière injection de 100 mg du premier jour de traitement. Il révéla que déjà respectivement 20,8 pour cent et 23,3 pour cent adhéraient seulement au lieu de 50 et 62,5 pour cent, tendant à prouver que l'action de l'héparine à haute dose était rapide.

En même temps on note un allongement du temps de saignement caractérisé et net dans les trois techniques, ainsi d'ailleurs que celui du temps de saignement secondaire.

L'aggrégation plaquettaire et le temps de coagulation n'ont pas varié. Ainsi donc, bien que l'aggrégation plaquettaire ne soit pas perturbée, il est remarquable que l'héparine à haute dose entraîne des variations de l'adhésivité.

2 - Action de l'Acide Acétyl Salicylique -

In vivo :

Quatre personnes dont l'âge varie entre 72 et 85 ans ont été soumises à un traitement de salicylate de soude (40mg/kg) pendant 3 jours. Connaissant l'action de l'aspirine sur le temps de saignement (Thèse de CORREDOR - Paris 1962), nous avons soumis ces quatre personnes à différents examens avant et après traitement, à la recherche d'une relation possible entre adhésivité et temps de saignement. Les résultats ont été notés sur un tableau. (Tableaux X et X bis).

TABLEAU IX

ETUDE DE L'ADHESIVITE DU SANG DE 2 MALADES TRAITES PAR HEPARINE A FORTE DOSE

	Avant traitement							Après traitement						
	Adhésivité	Ivy	Duke	de Nicola	T.C.	Rétraction	Aggregation	Adhesivité	Ivy	Duke	de Nicola	T.C.	Retraction	Aggregation
N.H.	200.000			Total 78			16"	210			Total 244			25"
	150 000	3'	2'	Moyen 13	6'	+++		180	5'	2'½	Moyen 27	6'	+++	
	100 000			Maxim.24			1'10"	170			Maxim. 48			1'20"
	%(- 25 %(- 50			Temps de saig.sec. 1'				%(-14,2 %(-19						
M.G.	160.000			Total 150			15"	160			Total 298			20"
	80.000	3'½	2'½	Moyen 21	5'	+++		140	7'	4'½	Moyen 21	5'	+++	
	60 000			Maxim. 38			1'05"	130			Maxim. 42			50"
	%(- 50 %(- 62			T.S.2: 1'				%(-12,5 %(-18,7			T.S.2: 2½			

TABLEAU X

ETUDE DE L'ACTION DE L'ASPIRINE - 40 mg/kg

AVANT TRAITEMENT

	Adhésivité			Ivy	Duke	De Nicola			Aggrég.	T.C.	Biggs	Thrombo.
1 Mme W. 78 ans	300 100 70	66,6	76,6	4 ½	3'	180	35	47	35" 1'30"	6'	44 33 21 15	z = 14 z +k = 25 a = = 59
2 M. M 85 ans	250 80 70	68	72	3 ½	2'	55	8	15	45" 1'30"	5'	48 25 16	z = 17 z +k = 22 a = 65
3 Mme Dh 72 ans	240 80 60	66,6	75	8 ½	3 ½	150	18	39	25" 1'	5 ½	42 30 21 14	z = 23 z +k = 36 a = 67
4 Mme LA. 82 ans	180 80 40	55	77,7	4 ½	2'	151	25	43	30" 1'10"	8'	40 32 20 14	z = 20 z +k = 26 a = 63
MOYENNE		63,9	75,4	7'	2'37"	134	21,5	36	34" 1'17"	6'07	43,5 32 22 15	z = 18,5 z +k = 27 a = 63,5

TABLEAU X bis

ETUDE DE L'ACTION DE L'ASPIRINE - 40 mg/kg

APRES TRAITEMENT

	Adhésivité			Ivy	Duke	De Nicola			Aggrég.	T.C.	Biggs	Thrombo.
1 Mme W. 78 ans	240 I40 60	41,6	75	16'	11'	2983	115	194	40" 1'40"	7'	45 33 20 I5	z = 16 z +k = 25 a = 52
2 M M 85 ans	200 90 40	55	80	7 ½	5'30"	5I0	40	114	40" 1'20"	6'30"	47 35 26 17	z = 20 z +k = 30 a = 66
3 Mme Dh 72 ans	250 130 50	48	80	11'	7 ½	1780	84	180	35" 1'15"	7'	43 31 20 14	z = 27 z +k = 37 a = 62
4 Mme LA 82 ans	220 90 50	59	77,2	12'	4 ½	836	70	173	25" 1'10"	8'	45 33 22 15	z = 22 z +k = 30 a = 61
MOYENNE		50,9	78	11 ½	7'	1702	77	165	35" 1'21"	7'	45 33 22 15	z = 21 z + k= 30 a = 60

D'emblée ce qui frappe est un allongement du temps de saignement. Les chiffres des trois techniques (DUKE, IVY, de NICOLA) sont très augmentés.

Pour l'épreuve de DUKE, il y a une différence de 4 minutes et demie. Pour la méthode d'IVY : 4 minutes et demie également, quant à de NICOLA, l'augmentation est vraiment extraordinaire dans le premier cas où le volume total passe de 180 à 2983 après traitement, chez les 3 autres, elle est aussi bien nette, à tel point que la moyenne du chiffre total varie de 134 à 1702 (> 10 fois), ce qui est extraordinaire pour un traitement si court (3jours) et une posologie relativement faible (40 mg/kg).

Or, alors que le temps de saignement subissait des variations très importantes, l'adhésivité ne varie guère. Certes, il y a une diminution légère du premier chiffre, mais sur le second pourcentage il n'y a pratiquement aucun changement. Faut-il en conclure à l'absence de tout rapport entre adhésivité et temps de saignement ou que le temps de saignement varie d'autant plus que l'adhésivité augmente.

BOUNAMEAUX a trouvé que chez le Rat normal le salicylate à dose forte entraînait une hypoadhésivité des plaquettes in vitro au même titre que la cortisone et l'A.C.T.H.

O'BRIEN a donné pendant 4 jours des doses relativement faibles d'aspirine (environ 1,80 g par jour) et a trouvé que cela n'entraînait in vivo aucun changement ni dans le temps de saignement, ni dans l'adhésivité.

BAUMONT lui, trouve que l'action de l'aspirine seule dure 3 jours après l'arrêt du traitement et que si elle est associée à l'héparine l'effet continue encore 8 jours après, cet allongement étant dû sans doute à la diminution de l'adhésivité des plaquettes.

Convaincu de l'action du salicylate sur le temps de saignement, nous avons cherché par des doses massives (1gr/kg) à étudier le rôle possible dans l'adhésivité. En 24 heures, un sujet jeune, 32 ans, bien portant, a reçu 7 grammes de salicylate per os. L'adhésivité plaquettaire est nettement diminuée 11 pour cent pour le premier chiffre, 21,8 pour cent pour le second sans que les autres tests ne soient touchés, le temps de saignement mis à part. (Tableau 11). Cette diminution confirme celle retrouvée par BOUNAMEAUX chez le Rat traité à doses massives.

ACTION DE L'ACIDE ACETYL-SALICYLIQUE EMPLOYE A FORTE DOSE

(0,10 g/kg)

CHEZ UN SUJET JEUNE ET EN BONNE SANTE

M. Z..., 32 ans, 70 kg	AVANT	APRES
Temps de coagulation	6'	6'
Rétraction du caillot	+++ (après 3 h)	+++ (après 3 heures)
Adhésivité plaquettaire	230 000/mm3 26 % 170 000/mm3 120 000/mm3 47,8 %	230 000/mm3 15 % 200 000/mm3 170 000/mm3 26 %
Aggrégation plaquettaire (Ivanovic-Soulier)	25" 1'10"	55" 2'15"
Temps de Quick	80 %	80 %
Tolérance à l'héparine	T : 3 6 9 M : 4 1/4 8 10 ½	T : 3 6 9 M : 3 ½ 6 ½ 9 1/4

CONCLUSIONS

-:-

L'adhésivité plaquettaire de 20 sujets ne présentant aucune affection évolutive a été mesurée à l'aide d'un appareil de type O'Brien, modifié et simplifié afin de faciliter son emploi dans la pratique courante. Elle nécessite trois numérations de plaquettes. Or, comme le nombre de thrombocytes varie d'un sujet à l'autre, les résultats ont été exprimés en "pour cent". Le premier chiffre indique le nombre de plaquettes retenues dans le filtre de verre sec et le second celui des plaquettes retenues dans ce filtre mouillé et inhibé par une quantité de sang égale au volume du verre.

Les chiffres moyens obtenus sont 47,9 pour cent et 64,5 pour cent avec des variations extrêmes allant du simple au triple selon les cas. A première vue cela apporte une sévère critique à la méthode et lui enlève de la valeur. Or, en classant ces personnes selon leur âge (plus ou moins de 50 ans) les chiffres moyens dans 14 cas sont de 54,6 et 69 pour cent et chez les 6 autres 35,5 et 51,5 pour cent seulement. De plus, les variations extrêmes sont réduites. Il semble donc que l'adhésivité plaquettaire augmente avec l'âge, ce qui tendrait à expliquer la plus grande fréquence des thromboses chez les sujets âgés.

L'étude de différentes substances et leur rôle sur l'adhésivité plaquettaire in vivo et in vitro ont apporté des résultats différents : Le Nialamide, à dose forte, entraîne in vivo une diminution de l'adhésivité plaquettaire et un allongement du temps de saignement retrouvé dans les trois méthodes.

Aucune modification notable n'est apparue dans les autres tests après traitement, sur celui d'aggrégation des plaquettes en particulier.

In vitro, il est impossible d'accorder un rôle anti-adhésif au Niamide tant sur le sang qui vient d'être prélevé que dans la préservation des plaquettes de celui conservé à

+ 4°. Toutefois, dans ce dernier cas, le tiers des plaquettes initiales ont pu être préservées une fois après 21 jours de conservation.

L'Héparine employée à forte dose par voie intraveineuse entraîne une diminution rapide et très nette de l'adhésivité, mais aucune modification du test d'aggrégation.

De même, in vitro, le nombre de plaquettes retenues dans le filtre après adjonction d'héparine à forte dose (1 mg/ml) est de faible importance.

L'Acide Acétyl-Salicylique in vivo n'a que très peu touché l'adhésivité chez les sujets âgés. Seul le premier chiffre a quelque peu varié alors que le temps de saignement est extraordinairement allongé. (L'étude des autres tests s'est avérée négative).

Toutefois, l'emploi chez un sujet jeune de ce produit à dose forte (10 cg par Kg) a entraîné une diminution de l'adhésivité après 24 heures de traitement.

-:-

Vu :
Le Président :
Signé : MARCHAL

Vu :
Le Doyen :
Signé : L. BINET

Vu et Permis d'Imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris
Signé : Jean ROCHE

- BIBLIOGRAPHIE -

-:-

1 - BAUMONT , WILLIE, LENEGRE
Soc.Med.Hopitaux - vol. 71 - 1955 - 1077-87.

2 - BERGSAGEL D.E.
Viscous metamorphosis of Platelets
Morphological platelet changes induced by an intermediate product of thromboplast in formation
V. Kongress der Europaïschen Gesell-Schaft für Hämatologie, Freiburg i.B., 1955, Berlin, Springer, pp. 757-7, 1956

3 - BIGGS R., MACFARLANE R.G.
Human Blood coagulation and its disorders
Blackwelle-Oxford - 1957

4 - BIGGS - DOUGLAS A.S.
The thrombopastin generation test
Journ.Clin.Path. 1953, 6, 23-29

5 - BORCHGREVINK C.F., WAALER B.A.
The secondary selading time
A new method for the differenciation of hemorrhagic diseases
Acta med. Scand. 1958 162-361-74

6 - BOUNAMEAUX Y.
Adhésivité des plaquettes in vitro
Du rôle de différents éléments plasmatiques dont la Prothrombine
C.R. Soc. Biol. 1955 (149, 9/10) - 1059-60.

7 - BOUNAMEAUX Y.
Du rôle du calcium dans l'adhésivité des plaquettes in vitro
C.R. Soc. Biol 149-817 - 1955

8 - BOUNAMEAUX Y.
Recherche sur le mécanisme de l'adhésivité des plaquettes "in vitro".
Etudes sur l'atmosphère plasmatique.
Arch. int. Physiol. 1955a - 63 : 531-3

9 - BOUNAMEAUX Y.
Action de la thromboplastine sur l'adhésivité des plaquettes in vitro.
C.R. Soc. Biol. 1955b, 149 - 1285-86.

10 - BOUNAMEAUX Y.
L'accolement des plaquettes à une surface étrangère.
Thromb. Diath. hoem. 1957, 1, 209-216

11 - BOUNAMEAUX Y.
Accolement des plaquettes aux fibres sous-endothéliales
Compt. Rend. Soc. biol. 153-865 - 1959

12 - BOUNAMEAUX Y.
Dosage des facteurs de coagulation contenus dans l'atmosphère plasmatique des plaquettes humaines
Rev. Franc. et Clin. Biol 1957 - 2 - 1 - 52-63.

13 - BOUNAMEAUX Y.
Sur le mécanisme de la rétraction du caillot et de la métamorphose visqueuse des plaquettes
Rev. Hématol. 1957 12-1 - 16-34

14 - BOUNAMEAUX Y.
Recherche sur l'emplaquettement des surfaces étrangères et sur la coagulation sanguine.
Académie Royale de Médecine de Belgique, Mémoire 3, Imprimerie Médicale et Scientifique, Bruxelles 1958, 73.

15 - BOUNAMEAUX Y.
Action de la thrombine et de la reptilase sur la métamorphose visqueuse des plaquettes des diverses espèces animales.
Rev. Franc. Etu. Clin. Biol. 1959, 4, 1, 54-54.

16 - BOUNAMEAUX Y.
Action de la cortisone, de l'A.C.T.H. et du salicylate de soude sur le Thrombocyte et la coagulation sanguine.
Bounameaux et Van Cauwenberge - Le sang 25, 889, 1954.

17 - CAUWENBERGE, H. VAN, JAQUES L.B.
Effect of dicumarol on bleeding time.
Proc. Soc. Exp. Biol. (N.Y.) 1958, 98 : 599-602.

18 - COPLEY A.L., ROBB I.P.
Studies on platelets

II - The effect of heparin on platelet count in vitro
Amer. J. Clin. Path. 1942, 12 : 416-23.

19 - COPLEY A.L., ROBB I.P.
Studies on platelets : the effect of heparin in vivo on the platelet count in mice and dogs.
Amer. J. Clin. Path. 1942 b, 12 - 563 - 70.

20 - DUKE, WW.
The relation of blood platelets to hemorrhagic desease. Description of a method for determining the bleeding time and coagulation time and report of three cases of hemorrhagic disease relieved by transfusion.
J. Amer. Med. Ass. 1910-55 : 1185 - 92.

21 - HARTERT H.
Blutgerrinnung studien mit der Thrombelastographe.
Klin. Wochenschr. 1948 - 26 - 577-583.

22 - HAYEM G.
Sur le mécanisme de l'arrêt des hémorragies
C.R. Acad. Sci. (Paris) 1882 - 95 : 18-21.

23 - HELLEM A.J.
The adhésiveness of human blood platelets in vitro.
Oslo University Press 1960.

24 - HUGUES J.
Métamorphose visqueuse des plaquettes et formation du clou hémostatique
Thromb. Diath. hoem. 1959a, 3 : 34-44.

25 - HUGUES J.
Agglutination précoce des plaquettes au cours de la formation du clou hémostatique.
Thromb. Diath. Hoem. 1959b, 3 : 177-86.

26 - HUTCHINSON H.E., STARK J.M., CHAPMAN J.A.
6. Clin. Path. 12, 265 - 1959

27 - IVANOVIC N., SOULIER J.P.
Etude in vitro de l'aggrégation des plaquettes par une nouvelle méthode
Hémostase - 1961 - I - 81-91.

28 - IVY
Bleeding tendancy in jaundece
Gyneco. Obste. 60 - 781 - 1935

29 - LÜSCHER E.F. (1959)
Schweiz Med. Wschr. 89 1021

30 - LÜSCHER E.F.
Viscous metamorphosis of blood platelets and clot retraction
Vox ang. 1 : 133, 1956.

31 - MAUPIN B.
Les plaquettes sanguines de l'homme
Masson et Cie Paris 1954.

32 - MOOLTEN S.E., VROMAN L.
The adhesiveness of blood platelets in thrombo-embolism and hemorrhagic disorders I - Measurement of platelet adhesiveness by the glass-woll filter.
Amer. J. Clin. Path. 1949a 19 : 701-9.

33 - MOOLTEN S.E., VROMAN L., VROMAN G.M.S.
Adhésivité of blood platelets in thrombo embolism and hemorrhagic disorders - II - Diagnostic and prognostic significance of platelets adhésiveness.
Amer. J. Clin. Path. 1949 c, 19 : 814 - 26.

34 - NICOLA, CONDURA
Hemostase 1961 i, 125-133
Intensité du saignement dans la détermination du temps de saignement.

35 - O'BRIEN J.R.
The adhesiveness of native platelets and its prevention
J. Clin Path. (1961) 14, 140 - 49.

36 - O'BRIEN J.R.
The bleeding time in normal and abnormal subjects
J. Clin Path. 1951, 4 : 272 - 85.

37 - OWREN P.A.
The coagulation of blood. Investigation on a new clothing factor
Thèse - Acto Med. Scand. 1947 - 128 - 327.

38 - PIETTE M., PIETTE C.
Numération des plaquettes sanguines utilisant un liquide hypotonique à base de chlorhydrate de procaïne.
Le sang 1959 - 30 - 144 - 151

39 - QUICK AJ. - SHANBERGE J.N., STEFANI M.
The effect of heparin on platelets in vivo.
J. lab. Clin. Med. 1948, 33 : 1424-30

40 - ROSKAM J., HUGUES J., BONNAMEAUX Y.
Introduction à l'étude générale des thromboses artérielles
Congrès français de Médecine - XXV Session - Alger 1955.

41 - ROSKAM J.
Rôle of platelets in the formation of a hemostatic plug 12 - 153 - 162
Blood Platelets, Henry Ford Hospital International Symposium, 1961 Little, Brown and Company-Boston

42 - SHARP A.A.
Viscous metamorphosis of blood platelet :
A study of the ralation to coagulation factors and fibrin formation.
Brit. J. Hoemat. 1958, 4 : 28 - 37.

43 - SOLANDT D.Y., BEST C.H.
Time relation of heparin action on blood-clotting and platelet agglutination
1940, 1042-44.

44 - SOULIER J.P., LE BOLLOCH.
Test de Tolérance à l'héparine in vitro -
Rev. Hematol. 1950 - 5 - p 148.

45 - SOULIER J.P.
La coagulation du sang
Enseignement destiné à la formation de Chef de centre de transfusion sanguine
Chap. XIV C.N.T.S. Paris XV.

46 - SPOONER M., MEYER O.O.
The effect of dicumarol on platelet adhesiveness.
Amer. J. Physiol. 1944, 142 : 279-83.

47 - TULLIS J.L.
Preservations of platelets
Amer. J. Med. Sci. 1953, 226 : 191 - 202.

48 - TAKIO SHIMAMOTO & COLL .
Damages to "Silicone like property" of vascular

endothelial cells and prevention by monoamine oxidase inhibitor, Nialamide.
vol. 3, n° 10

49 - WRIGHT H.P.
The adhesiveness of blood platelets in normal subject with varying concentrations of anticoagulants
J. Path. Bact. 1941 - 53, 255 - 62.

50 - WRIGHT H.P.
The adehesiveness of blood platelets in rabbits treated with dicumarol
J. Path. Bact. 1945, 57 - 382-5.

51 - WRIGHT J.H., MINOT G.R.
The viscous metamorphosis of the blood platelets.
J. Exp. Med. 1917 - 26 - 395 - 409.

52 - ZUCKER M.B.
Platelet agglutination and vasoconstriction as factor in spontaneous hemostasis in normal, thrombocytopenic, heparinized and hypoprothrombinemic rats.
Amer. J. physiol. 1947, 148 : 275-88.

53 - ZUCKER M.B., BORELLI J.
Reversible alterations in platelet morphology produced by anticoagulants and by cold.
Blood, 1954, 9 : 602-8.

-:-

SERMENT

-:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercie de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire audessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque !

-:-